

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

No 201

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques FOUCAULT

Né à Vire, le 18 mars 1903.

CONSIDÉRATIONS

SUR LA

VACCINATION ANTITYPHOÏDIQUE

PAR LE

VACCIN POLYVALENT CHAUFFÉ

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques FOUCAULT

Né à Vire, le 18 mars 1903.

CONSIDÉRATIONS

SUR LA

VACCINATION ANTITYPHOÏDIQUE

PAR LE

VACCIN POLYVALENT CHAUFFÉ

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCC. . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ. . . Pathologie médicale.
 CADENAT. . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . Pathologie médicale.
 CHABROL. . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE. . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD. . . Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF. . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT. . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHEL. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.
 LEQUEUX. . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER. . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale.
 CHIRAY. . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . Clinique médicale.
 DUVOIR. . . Clinique médicale.
 FIESSINGER. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale.
 BASSET. . . Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MATHIEU. . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER. . Clinique chirurgicale.
 LÉVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*En témoignage de profonde affection
et de reconnaissance.*

A MES CAMARADES

MEIS ET AMICIS

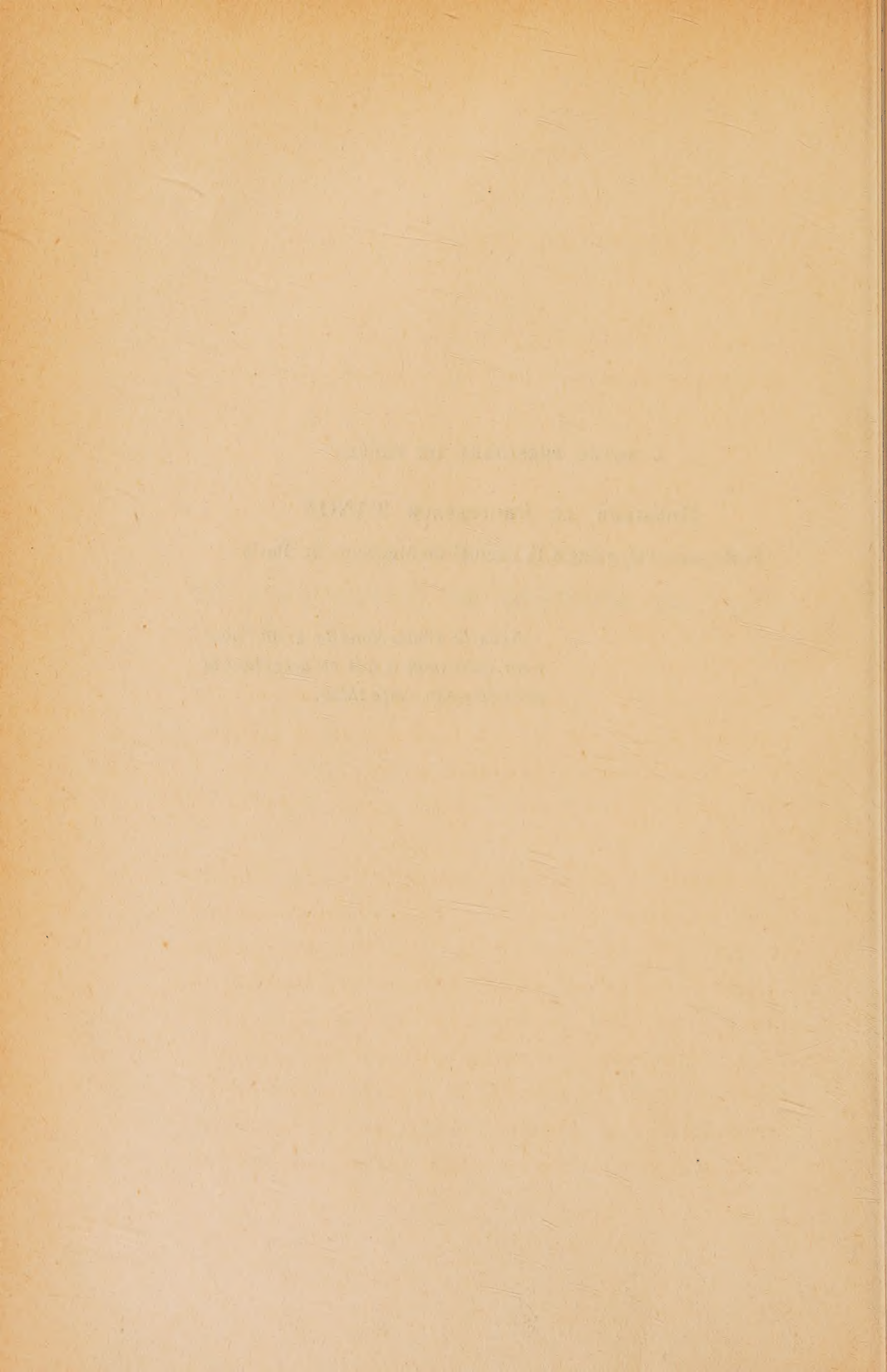
A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

*Nous le remercions du grand hon-
neur qu'il nous a fait en acceptant la
présidence de cette thèse.*



Considérations
sur la
Vaccination antityphoïdique
par le
Vaccin polyvalent chauffé

Introduction.

Les 2.000 décès annuels causés en France par les cas isolés de maladies typhoïdes et l'éclosion d'épidémies heureusement rares maintenant comme celle qui sévit à Lyon en 1928 et qui accroissent l'importance de ce nombre continuent à placer la dothiènerie au premier plan des préoccupations médicales.

Il apparaît donc évident qu'une lutte sévère doit être organisée contre une telle affection. Depuis longtemps, déjà, des mesures d'hygiène importantes et très efficaces ont été prises un peu partout où des centres d'endémicité avaient été signalés et dans toutes les grosses agglomérations. La communication toute récente de M. l'Inspecteur Général Delorme à l'Académie de Médecine, le démontre d'une manière indiscutable. Mais si ces moyens pré-

ventifs réussissent parfaitement à protéger ces collectivités, ils semblent inopérants contre les causes multiples d'infection, qui échappent à toute action hygiénique parce qu'obscures ; d'autre part, ils ne peuvent pas toujours être appliqués, parce que trop coûteux ou difficiles à employer, comme aux colonies par exemple. Il paraît donc utile de prémunir l'individu même en dehors des mesures générales de protection des masses. La vaccination seule peut donner ce résultat. D'ailleurs, l'expérience de la Grande Guerre l'a démontré puisque, non seulement la morbidité et la mortalité des maladies typhoïdes ont considérablement diminué, mais encore, elles sont beaucoup plus faibles chez l'homme que chez la femme et nulles ou presque chez les anciens vaccinés (Vincent, Chauffard, Achard) et ceci, par le seul fait de l'application systématique de la vaccination aux mobilisés. Il faut néanmoins insister sur la nécessité d'une vaccination rationnelle, susceptible de conférer aux patients une immunité solide et durable, souligner également l'incontestable utilité de revaccinations périodiques comme pour la variole. En étendant ces mesures, non seulement à tous les adultes, mais également aux enfants à partir du moment où la surveillance familiale diminue, on abaissera encore la morbidité, donc la mortalité de la fièvre typhoïde en France.

Nous avons cru bien faire en rapportant ici, l'essentiel des communications de certains hygiénistes, à l'occasion des derniers retours offensifs

de la fièvre typhoïde en France et en étudiant l'évolution de la morbidité de cette affection à Paris d'abord et à l'hôpital Pasteur. Des statistiques que nous avons établies, il ressort nettement que l'influence de la vaccination antityphoïdique, appliquée systématiquement à l'homme mobilisé ou incorporé, a été très heureuse. D'autre part, nous avons pu établir également que l'immunité qu'elle conférait était de longue durée mettant l'individu pour longtemps à l'abri des affections typhoïdes et partant, son entourage immédiat. Chemin faisant, nous avons insisté sur l'utilité des vaccinations associées et tenté de proposer un mode d'immunisation qui nous a paru rationnel.

Nous avons laissé volontairement de côté les vaccinations en suspension huileuses et l'entéro-vaccin, les récentes constatations semblant nous montrer que conformément aux opinions de M. Vincent récemment reprises par Lemièrre l'immunisation conférée par elles soit moins durable.

Historique.

C'est au professeur Vincent, puis à F. Widal que nous devons la vaccination antityphoïdique actuelle.

Les travaux de MM. Roux et Chamberland (décembre 1887) sur « l'immunité contre la septicémie conférée par les substances solubles » furent le point de départ des recherches de Chantemesse et Widal. Poursuivies en 1888, ils étudièrent alors le rôle des substances solubles produites par le bacille typhique et isolé du virus vivant.

Ces auteurs établirent dès ce moment, qu'une dose de culture typhique qui tue normalement des souris saines, reste sans effet sur celles auxquelles on fait absorber au préalable les produits solubles, élaborés par le bacille d'Eberth et séparés de lui.

Plus tard, en 1892, ils étendent leurs expériences au lapin et au cobaye. Ils constatent alors que si on inocule à ces animaux des cultures de bacilles typhiques tués par la chaleur, ils sont désormais immunisés contre l'infection éberthienne.

Poursuivant ses recherches, Widal cherche à déceler les modifications humorales possibles du sérum des typhiques. Les travaux de nombreux

auteurs tels que Charrin et Roger (1889), sur les bacilles pyocyaniques de Metchnikoff (1891), sur le pneumocoque, de Bordet sur le « phénomène de Pfeiffer », de Gruber et Durham sur le bacille d'Eberth et le bactérium coli, tous travaux dont les conclusions concordaient, quant à « l'agglutination » de ces divers organismes par le sérum d'animaux immunisés spécifiquement contre leur atteinte, autorisèrent largement les conceptions de Widal.

En même temps le professeur Vincent faisait ses remarquables recherches sur le vaccin à l'éther. Il n'est que juste de reconnaître le rôle prépondérant joué par le professeur du Val-de-Grâce, dans l'histoire et surtout dans l'application pratique de la vaccination antityphoïdique ; grâce à lui nos armées ont pu échapper au désastre occasionné par ce redoutable fléau.

En 1896, en collaboration avec Sicard, Widal parvient à établir la constance de l'agglutination des bacilles typhiques en culture, par le sérum des malades atteints d'une affection éberthienne. Recherchant alors si ce phénomène s'observe chez les sujets sains ou frappés d'une autre maladie, il aboutit à des résultats négatifs. Il démontre ainsi la spécificité de cette réaction.

De cette expérience est né un précieux élément de certitude clinique : le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.

Après cette remarquable découverte, Widal inocule plusieurs microbes à un même animal, inocula-

tions faites en une seule fois (mélange de cultures) ou en plusieurs fois, chaque microbe étant inoculé isolément. Il provoque ainsi le développement d'anticorps spécifique à chacun des organismes infectés, anticorps dont l'existence était révélée par des propriétés agglutinantes spécifiques du sérum vis-à-vis de chacun d'eux.

En 1897, au Congrès de Montpellier, Widal apporte les conclusions de ses expériences. Il démontre ainsi l'existence dans l'organisme d'associations microbiennes et que divers anticorps spécifiques peuvent, sans se contrarier, se développer chez un même individu, ou bien successivement ou bien simultanément.

Ces patientes recherches sur l'animal d'abord, puis chez l'homme, incitent des essais de l'immunisation de l'homme.

Le principe de la vaccination anti-typhoïdique chez l'homme, est autorisé par la conviction qu'un vaccin agissant efficacement sur l'animal doit être doué d'un pouvoir préventif vis-à-vis de la typhoïde humaine, et aussi, par le contrôle de l'immunité ainsi conférée, contrôle possible, grâce au séro-diagnostic.

Dès 1896, en Allemagne, Pfeiffer et Kolle tentent leurs premiers essais.

Peu après A. Wright, en Angleterre, vaccine par injections sous cutanées, utilisant à cet effet, une culture de bacilles typhiques tuée par la chaleur.

De toutes parts alors, on met en pratique l'immunisation anti-typhoïdique.

Ce n'est qu'en 1899, que les premières tentatives sont faites en France par M. Chantemesse, qui injecte à l'exemple de A. Wright, des cultures chauffées de bacilles typhiques.

Progressivement, des procédés nouveaux sont utilisés mais toujours, les résultats de cette mesure de prévention sont heureux, influençant favorablement et la morbidité et la mortalité de la fièvre typhoïde.

Les premières statistiques sont présentées par A. Wright. Elles établissent que la morbidité de la fièvre typhoïde n'est plus chez les vaccinés que le $\frac{1}{3}$ de ce qu'elle peut être chez les non-vaccinés ; quant à la mortalité elle se réduit au quart. C'est un succès incontestable. Cependant, une ombre demeure : la vaccination anti-typhoïdique, n'immunise pas contre les infections para-éberthiennes.

En 1896, Widal avait nettement séparé la typhoïde des affections para-éberthiennes. L'année suivante Achard et Bensaude confirmaient cliniquement et bactériologiquement cette conception. La même année, les résultats de ses travaux, exposés au Congrès de Montpellier, posaient déjà le principe des vaccinations poly-microbiennes ou vaccinations mixtes. On chercha naturellement à l'appliquer dans la vaccination contre les maladies typhoïdes.

Malgré les recherches de nombreux savants, parmi lesquels il faut citer Castellani, Commins, Comming,

Kabeshima et Vincent, et en dépit de l'utilisation régulière des vaccins poly-microbiens dans nombre de cas, on n'employait encore en 1914 que le vaccin simple ou d'ébertien, efficace sans doute mais n'ayant aucune action contre les fièvres para-typhoïdes.

Pendant la campagne du Maroc (1910-1914) en particulier, tous les soldats vaccinés ne contractèrent jamais la fièvre typhoïde, tandis que ceux qui n'avaient pas été soumis à cette précaution furent frappés plus ou moins gravement.

C'est grâce aux travaux de Vincent, Widal et A. T. Salimbeni que la vaccination mixte fit un progrès considérable.

Utilisant un mélange à parties égales de bacilles typhiques et para-typhiques contenant un milliard de bacilles par centimètre cube, ces auteurs l'injectèrent au lapin et constatèrent l'apparition dans son sérum d'agglutinines et de sensibilisatrices rigoureusement spécifiques pour chacun des microbes utilisés. De plus, ces anti corps étaient apparus dans les mêmes proportions que si l'animal avait été immunisé isolément contre chacun d'eux.

La vaccination mixte anti-typho-paratyphoïdique était née. Il ne restait plus qu'à l'appliquer à l'homme.

C'est encore Widal qui franchit cette dernière étape.

Il étudia chez l'homme, le mode d'apparition et le développement des anti-corps propres à chacun des microbes et il établit que le sérum de ses sujets est doué d'un fort pouvoir agglutinant.

Il recommanda dès lors l'emploi de son vaccin, spécifiant qu'il y avait possibilité et avantages, à pratiquer à la fois, et la dose totale de vaccin anti-éberthien et une dose de chacun des deux bacilles para-typhiques A et B, autrement dit, les trois vaccinations préventives.

La guerre démontra l'efficacité de ce vaccin, mais fit ressortir aussi l'intérêt d'un nombre moindre d'injections. C'est pourquoi, activant leurs recherches, Widal et A. T. Salimbeni augmentaient en 1917 le nombre des bacilles introduits dans l'organisme pour chaque injection. Ils conseillaient alors l'utilisation d'un vaccin préparé par eux-mêmes à l'Institut Pasteur. Ce vaccin était une simple émulsion de bacilles stérilisés par la chaleur dans de l'eau physiologique à 9 pour 1000. Les bacilles étaient chauffés pendant une heure : les typhiques et paratyphiques A à 56°, les paratyphiques B à 57°. Aucun antiseptique n'entrait dans sa préparation. Ce vaccin était concentré de telle sorte que 3 cmc. contenaient 10 milliards de microbes. Injectés en deux fois, aux doses successives de 1 cmc. et de 2 cmc. à sept jours d'intervalle, ils déterminaient l'apparition d'anticorps aussi nombreux que chez les sujets vaccinés par les quatre doses de vaccin T. A. B. chauffé ordinaire qui était la technique employée jusqu'à ce jour.

La même année, Widal et A. T. Salimbeni préconisaient l'emploi régulier de leur vaccin ainsi renforcé et montraient qu'ils avaient même tenté

de vacciner avec une seule dose de 1 cmc. 5 de ce vaccin, c'est-à-dire avec 5 milliards de germes, puis avec une autre dose également unique, de 1 cmc. 5, mais, contenant alors 6 milliards de bacilles. Les résultats étaient encourageants, cette injection unique n'entraînant aucun inconvénient, cependant leur expérience de cette vaccination étant insuffisante quant à la durée de l'immunité ainsi conférée, ils conseillaient, en attendant de continuer la vaccination en deux fois, la seule qui avait fait ses preuves à cette époque.

Actuellement, c'est encore le mode de vaccination généralement pratiqué. Néanmoins il est d'usage courant dans l'armée, d'utiliser lors des incorporations la vaccination en une seule dose de 1 cmc. 5 de vaccin T. A. B. de l'Institut Pasteur à 4 milliards 200 millions de bacilles par centimètre cube, soit 6 milliards 300 millions de bacilles.

Il semble que ce procédé de vaccination confère une immunité suffisante, puisque malgré la vie de caserne les cas de typhoïde sont l'exception parmi les jeunes soldats.

Cependant A. T. Salimbeni est d'avis, lorsqu'on dispose d'un temps suffisant, de pratiquer la vaccination en trois injections à 15 jours d'intervalle. Ainsi s'établirait une immunité plus solide et plus durable.

Les moyens de lutte contre la typhoïde et durée de l'immunité vaccinale.

La typhoïde a toujours été et reste à l'ordre du jour. Elle fut longtemps la principale préoccupation des médecins à cause des épidémies fréquentes souvent très meurtrières, récemment encore à l'occasion de celle de Lyon, elle a justement inquiété le corps médical. Il faut reconnaître cependant que, depuis de nombreuses années, de sérieuses mesures de prophylaxie ont été appliquées réduisant à peu de chose sa morbidité et même sa mortalité comparativement à ce qu'elles étaient autrefois.

Les moyens de lutte organisés contre ce fléau sont de deux ordres :

Des mesures de prophylaxie générale ;

Des mesures de prophylaxie spécifique.

Moyens de prophylaxie générale.

« Malpropreté et eau sale ». C'est par cette phrase lapidaire que les hygiénistes modernes résument toute l'étiologie de la fièvre typhoïde. Elle indique suffisamment les grandes mesures à prendre pour éviter toute contamination et toute épidémie :

Dépistage et isolement précoce des typhiques, suivis d'une désinfection de tout ce qui a pu être à leur contact (objets vestimentaires, literie, etc...), en même temps que leur entourage immédiat (parents, infirmières).

Recherche et isolement relatif des porteurs de germes ;

En ce qui concerne l'eau : chacun sait aujourd'hui qu'elle est le grand véhicule de l'épidémie typhoïde. Sa stérilisation est une mesure généralement adoptée maintenant et dont les bons résultats sont incontestables.

La surveillance du lait, de certaines boissons fermentées (cidre, bière) n'est pas une mesure négligeable quand on sait que le « mouillage » avec de l'eau souillée est toujours possible.

Enfin, les précautions prises dans les parcs à huîtres, après certaines épidémies d'origine ostréaires, ainsi que la lutte contre les mouches.

Toutes ces mesures sont efficaces. La stérilisation de l'eau en particulier est indispensable puisqu'elle réduit la morbidité et la mortalité de la fièvre typhoïde dans toutes les villes qui s'y sont soumises. De plus, « elle a l'avantage d'une prémunition généralisée et n'a pas à compter avec les indifférences et les résistances, ni à éprouver de limites à son emploi du fait de tares individuelles » (Delorme, Académie de Médecine, 8 janvier 1929). Mais, il demeure quand même évident que si les moyens

habituels de protection contre la fièvre typhoïde sont assez faciles à réaliser, le problème de la stérilisation de l'eau est dans certaines conditions, impossible, du fait des dépenses excessives qu'elle exigerait ou des difficultés, d'ordres divers, auxquelles elle se heurte (colonies lointaines). Au contraire, le seul moyen véritablement commode et vraiment efficace contre la fièvre typhoïde conciliant les opinions des médecins et de certains hygiénistes est la lutte directe contre l'infection elle-même.

La prophylaxie spécifique : la vaccination.

Associée aux autres moyens de défense et généralisée, elle contribuerait puissamment à éviter ces retours offensifs de la dothiéntérie, épidémies graves ou légères, et diminuerait le nombre encore trop grand des cas isolés, si elle pouvait être appliquée sur une plus vaste échelle à tous les individus des deux sexes, à moins naturellement de contre-indications formelles.

La vaccination antityphoïdique a fait ses preuves.

L'expérience de la guerre l'a montré amplement, car quand la fièvre typhoïde menaçait sérieusement nos armées, dès décembre 1914, la vaccination devint obligatoire, grâce aux efforts du professeur Vincent. Elle fut appliquée, surtout, pendant les derniers mois de 1914 et pendant 1918. A la fin de cette dernière année, on put dire que presque tous

les hommes alors sous les drapeaux l'avaient subie. Aussi, pendant les 5 derniers mois de 1914, il y eut aux armées :

45.078 cas avec 5.479 morts.
en 1915, 67 063 cas entraînant 5.294 décès.
en 1916, 12.482 cas dont 501 terminaisons fatales.
en 1917, 1.678 cas comportant 124 mortalités.
en 1918, 757 cas seulement sur lesquels on eut à déplorer 111 décès.

Malgré d'aussi brillants résultats, le public ne veut pas encore se soumettre à la vaccination anti-éberthienne. Il craint les réactions locales et générales qui l'accompagnent et reste, il faut le dire, assez sceptique devant l'incertitude des médecins sur la durée de l'immunité vaccinale.

Le prétexte des réactions post-vaccinales ne résiste pas en face de la gravité des maladies typhoïdes et de leurs complications possibles. Même, si certains devaient envisager les conséquences matérielles d'une incapacité de travail de 2 ou 3 jours au plus, résultant de la vaccination, que sont-elles vis-à-vis d'une interruption minima de deux mois, conséquence fatale des maladies typhoïdes auxquelles ils s'exposent. Enfin, il est notoire que bon nombre de vaccinés ne subissent qu'une réaction locale et peu ou prou de réaction générale.

Quant à la durée de l'immunité vaccinale, les hygiénistes s'y sont intéressés à juste titre. Déjà en 1921, M. le Professeur Chauffard signalait que la vaccination antityphoïdique diminuait les chances

d'infection alors même que fléchissait l'immunité. Un peu plus tard, on remarquait qu'au cours des épidémies survenues en France depuis 1918, les femmes, les jeunes gens et les enfants atteints étaient très nombreux, tandis que les anciens mobilisés ne l'étaient que très rarement (Chauffard, Achard, Sergent). Jules Renault, à propos de la dernière épidémie de Lyon (1918), insistait sur le fait que la proportion des hommes atteints de typhoïde par rapport aux femmes et aux enfants a été de 1 pour 5 (encore a-t-on compté parmi ces hommes les jeunes gens de 15 à 21 ans, c'est-à-dire n'ayant pas encore fait de service militaire, donc, pas vaccinés). Aujourd'hui, la question est nettement tranchée depuis les communications de Ch. Achard (23 avril 1927 et 26 décembre 1928) et Vincent (8 janvier 1929) à l'Académie de Médecine. Le premier de ces auteurs, étudiant 5 cas de typhoïde, survenus chez d'anciens vaccinés, constate la perte de l'immunité après 4 ans, dans 4 cas, et une fois après 7 ans. Il estime que c'est déjà une immunité appréciable. Le Professeur Vincent, étudiant la durée de l'immunité antityphoïdique conférée par son vaccin (à l'éther), concluait à une durée de 16 ans (vaccinés d'Avignon pendant l'épidémie de typhoïde de 1912).

Ainsi, une à une, tombent les objections faites au principe de la généralisation de la vaccination antityphoïdique. Il demeure nettement désormais que la morbidité et la mortalité de la fièvre typhoïde

diminuent notablement avec la vaccination et que l'immunité qu'elle confère est de longue durée, toutes réserves étant faites sur les sujets qui se montrent réfractaires.

La typhoïde à Paris.

De telles constatations nous ont conduit à rechercher qu'elle avait été l'influence de la vaccination antityphoïdique sur la morbidité de la dothiéntérie à Paris depuis la guerre.

C'est l'Annuaire statistique de la Ville de Paris qui nous en a fourni les éléments. Nous devons regretter que la division schématique en individus de moins et de plus de 20 ans (âge de la vaccination obligatoire aux armées depuis la guerre) ne date que de 1910, car nous eussions fait porter notre étude sur un nombre plus considérable d'années. Malgré cette restriction, nous possédons suffisamment d'éléments pour établir des conclusions en rapport avec celles des hygiénistes au témoignage desquels nous avons fait appel.

Notre statistique s'étend sur 20 années, de 1910 à 1930. Nous l'avons divisée en quatre périodes pour plus de commodités dans la comparaison des nombres que nous avons obtenus :

1910-1913, époque où la vaccination antityphoïdique était inconnue.

1914-1915, ère de la vaccination obligatoire aux armées.

1916-1924, phase pendant laquelle on peut déjà évaluer les effets de la vaccination.

1925-1930, phase pendant laquelle les effets de la vaccination sont évidents.

De 1910 à 1913, 3.678 femmes ont été atteintes de typhoïde, contre 4.220 hommes, ce qui fait un pourcentage d'hommes de 53,44. En 1914-1915 il y eut 2.172 femmes contre 2.935 hommes ; soit 57,48 % d'hommes, c'est-à-dire une différence de 4,04 % au désavantage des hommes sur la période précédente. Cet écart est dû sans doute aux cas de typhoïdes chez les militaires en permission ou encasernés. Pendant la 3^e phase, de 1916 à 1924, on vit 5.113 typhoïdes chez la femme contre 4.103 chez l'homme, d'où une proportion d'hommes de 43,44 %, soit une différence de 10 % sur la période de 1910-1913. Pendant la 4^e phase de 1925 à 1930 on observe 3.103 typhoïdes chez la femme contre 2.382 chez l'homme, d'où une proportion d'hommes de 43,45 % comme pendant la phase précédente.

	1910-1913	1914-1915	1916-1924	1925-1930
Hommes — 20	1.649	971	2.141	1.341
Hommes + 20	2.571	1.964	1.962	1.041
Femmes — 20	1.391	914	1.956	1.248
Femmes + 20	2.287	1.258	3.157	1.855
Total des hommes....	4.220	2.935	4.103	2.382
Total des femmes....	3.678	2.172	5.113	3.103
Total général.....	7.898	5.107	9.216	5.485
Total hommes et femmes de plus de				
20 ans.....	4.858	3.222	5.119	2.896
Pour % hommes de tout âge.....	53,44	57,48	43,44	43,45
Pourcentage des hommes de plus de				
20 ans.....	52,71	60,95	47,80	43,65

Mais, là où nos constatations se rencontrent avec celles des auteurs précédemment cités c'est lorsque nous comparons les pourcentages des hommes âgés de plus de vingt ans. Nous avons 52,71 % d'hommes de 1910 à 1913 contre 45,72 % seulement de 1916 à 1930 — 6,99 % d'écart !

Mieux, si l'on considère que notre statistique s'étend sur 15 années après la guerre, contre 4 seulement avant 1914, nous pouvons estimer que ces différences se quadruplent, autrement dit, à Paris, depuis la Guerre, la morbidité de la fièvre typhoïde a diminué de 10 % chez l'homme en général et de 27,96 % chez les individus mâles de plus de vingt ans.

En présence de statistiques aussi éloquentes nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier également l'évolution de la morbidité de la fièvre typhoïde à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

La typhoïde à l'Hôpital Pasteur.

Pour établir cette étude, nous avons considéré tous les cas de maladies typhoïdes qui y ont été traités depuis sa fondation jusqu'au 1^{er} janvier 1930, c'est-à-dire pendant une période de trente années. Cependant, pour faciliter les comparaisons avec les statistiques de la Ville de Paris, nous avons été obligés de restreindre l'étendue de notre étude et de ne la faire porter que sur 14 années, c'est-à-dire de 1910 à 1924, réservant une étude à part de tous les cas de typhoïdes considérés seulement chez les sujets des deux sexes, âgés de plus de 20 ans, de 1900 à 1930.

La première statistique que nous avons établie, nous procure des renseignements intéressants que nous avons condensés dans le tableau ci-dessous :

	1910-1913	1914-1915	1916-1924
Hommes — 20.....	49	35	90
Hommes + 20.....	67	73	45
Femmes — 20.....	57	33	58
Femmes + 20.....	82	36	174
Total des hommes.....	116	108	135
Total des femmes.....	139	69	232
Total général.....	255	177	367
Total hommes et femmes de plus de 20 ans.....	149	109	219
Pour % hommes de tout âge...	55,50	61,02	36,79
Pour % des hommes de plus de 20 ans.....	44,96	66,97	20,54

Il en ressort très nettement que pour la période de 1916-1924 de durée double de celle s'étendant de 1910 à 1913, la proportion des malades de moins de 20 ans est restée à peu près la même chez les hommes (49 pour 1910-1913 contre 90 pour 1910-1924), tandis qu'elle s'est réduite de moitié chez les femmes de mêmes âges (57 pour 1910-1913 contre 58 pour 1916-1924).

Par contre, pour les mêmes périodes, un résultat inverse s'observe chez les individus de plus de 20 ans, la proportion des femmes s'équilibre à peu près (82 pour 1910-1913 contre 174 pour 1916-1924) alors qu'elle a notablement diminué chez l'homme (67 pour 1910-1913 contre 45 pour 1916-1924), proportion qui est du $\frac{1}{3}$ environ de celle de 1910-1913.

Est-ce à dire que les individus de moins de 20 ans, du sexe mâle, soient plus sensibles au bacille d'Eberth que les femmes d'âge correspondant ? Nous ne le croyons pas, mais pensons que cet écart tient à l'existence beaucoup plus libre, donc plus exposée des jeunes gens du sexe mâle. Raison insuffisante sans doute, mais qui n'est certainement pas négligeable.

Quant à la constatation que nous venons de faire au sujet de la diminution certaine de la morbidité de la fièvre typhoïde chez l'homme de plus de 20 ans, il n'est pas douteux qu'elle provienne de la vaccination obligatoire dans l'armée au moment de l'incorporation, car, comment expliquer alors le

maintien de la morbidité chez les femmes de mêmes âges ? On peut objecter que ce déséquilibre considérable au désavantage de la femme résulte en partie des pertes énormes subies par les hommes du fait de la guerre. Sans doute, y a-t-il là un facteur important, mais il ne suffit pas à nous satisfaire.

Ces remarques déjà intéressantes, sont nettement renforcées lorsque l'on compare les pourcentages de la morbidité de la fièvre typhoïde chez l'homme avant et après la guerre, pourcentages établis d'abord pour le total des hospitalisés de Pasteur (moins et plus de 20 ans) puis seulement pour les individus de plus de 20 ans, pendant la période de 1910 à 1924.

De 1910 à 1913, le pourcentage moyen est de 55,50 chez l'homme, tandis qu'il n'est plus que de 36,79 de 1916 à 1924.

Cette différence se retrouve encore, mais accrue chez les individus de plus de 20 ans. On n'a plus que 20,54 % d'hommes de 1916 à 1924, contre 44,96 % de 1910 à 1913.

En étendant cette dernière comparaison à tous les malades de plus de 20 ans hospitalisés à Pasteur de 1900 à 1930, nous retrouvons des écarts aussi considérables.

En effet, avant 1914, il est entré 99 hommes de plus de 20 ans, contre 134 femmes ayant dépassé cet âge, d'où 42,48 % d'hommes. Après 1915 (1916-1930) il est entré également 99 hommes contre

277 femmes, ce qui ramène le pourcentage masculin à 26,35. La différence est énorme.

Années	Plus de 20 ans		Total général	%
	Hommes	Femmes		
1900-1913	99	134	233	42,48
1914-1915	73	36	109	66,97
1916-1929	99	277	376	26,35
	dont 19 non vaccinés			

Cet écart s'accuse davantage si l'on excepte ceux des hommes qui n'ont probablement pas été vaccinés contre la fièvre typhoïde (c'est-à-dire 10 étrangers de nationalités diverses, 7 étudiants de moins de 25 ans n'ayant donc pas fait leur service militaire, 1 vieillard de 70 ans et un aveugle de 21 ans), en tout 19 personnes. Le nombre des hommes de plus de 20 ans, tombe donc à 80 ramenant le pourcentage masculin à 21,27 % (1). Il y a donc de ce fait une différence de 21,21 % à l'avantage des hommes sur la période correspondante d'avant la guerre.

Là encore, l'argument des pertes masculines due à la guerre, ne suffit pas à expliquer cette chute considérable du pourcentage de l'homme.

Comment ne pas conclure alors à l'efficacité de la vaccination antityphoïdique.

1. Encore n'avons-nous pu dénombrer exactement tous les malades traités à l'hôpital Pasteur et qui n'avaient pas été vaccinés pendant la guerre parce que réformés ou occupant certaines fonctions qui les retenaient en dehors des armées (agents des postes et de police, etc...).

La seule comparaison de ces deux statistiques la démontre amplement, surtout si l'on s'arrête un moment sur les chiffres de la période de 1914-1915 où la vaccination ne faisait que s'établir. Déjà, nous avons pu voir ceux de l'armée, ils sont assez éloquentes pour être commentés. A l'hôpital Pasteur, pendant ces deux années on a pour les malades de moins de 20 ans, des nombres à peu près équivalents : 33 femmes et 35 hommes, tandis que chez ceux ayant dépassé cet âge, on rencontre 36 femmes seulement pour 73 hommes. Les pourcentages chez l'homme deviennent alors de 66,02 % quant à la statistique générale, et de 66,97 % dans celle qui ne concerne que les individus de plus de 20 ans.

Il s'agit là, il est vrai, de chiffres correspondants à une période d'épidémie, mais cette notion ne suffit pas à expliquer l'écart énorme qui les sépare de ceux de la phase d'après guerre. La vaccination seule a pu permettre une telle différence.

Technique de la vaccination antityphoïdique.

L'étude de ces statistiques, qu'il s'agisse de celles de la ville de Paris ou de celles de l'Hôpital Pasteur, prouve indiscutablement la diminution considérable de la morbidité de la fièvre typhoïde en France.

Ainsi l'efficacité de la vaccination antityphoïdique ne peut plus faire de doute.

De plus, nous avons vu que la durée de l'immunité vaccinale était d'au moins quatre ans et pouvait persister pendant 16 ans (dans certains cas). Entre ces extrêmes, il y a place pour tous les intermédiaires, aussi vaut-il mieux, croyons-nous, s'en tenir à la durée minima de cette immunité. Elle est déjà suffisante, d'autant que celle conférée par la vaccination antivariolique, n'est guère plus longue. Dans ce dernier cas, le public accepte volontiers le principe d'une revaccination, malgré des réactions locales parfois assez marquées ; pourquoi n'admettrait-il pas alors les mêmes obligations vis-à-vis du vaccin antityphoïdique ?

Actuellement, tous les hygiénistes sont d'accord

sur une telle nécessité et nous partageons leur opinion. Il est incontestable que la variole a presque entièrement disparu en France, du fait de la vaccination obligatoire et des revaccinations périodiques, pourquoi n'en serait-il pas de même des maladies typhoïdes ? Et pourquoi ne pas étendre ces mesures jusqu'aux enfants des deux sexes âgés d'au moins six ans (les cas de dothiéntérie chez l'enfant plus jeune étant assez rares) dont la vie en commun (écoles) les expose davantage à la contagion ?

Rien ne s'y oppose.

En se basant sur la durée minima de l'immunité conférée par le vaccin antityphoïdique, on pourrait préconiser une revaccination d'entretien tous les quatre ou cinq ans, après une vaccination régulière faite en 3 fois.

Nous n'avons en vue naturellement que le vaccin sous-cutané, le seul qui ait fait ses preuves. Nous conseillons d'autre part, trois vaccinations, parce que c'est généralement à ce taux qu'est atteint le potentiel maxima d'immunité (jusque-là, en effet, le pouvoir bactéricide augmente puis se stabilise, et ne peut plus être dépassé, quel que soit le nombre d'injections faites).

Ainsi, la première vaccination régulière s'effectuerait selon la méthode suivante :

1^{re} injection : $\frac{3}{4}$ de cmc. de vaccin T. A. B. ordinaire de l'Institut Pasteur (à 4 milliards 200 millions de bacilles au cmc.);

2^e injection : 1 cmc., 10 à 15 jours après.

3^e injection : 1 cmc. $\frac{1}{4}$, une à deux semaines plus tard.

Pour les revaccinations, faire seulement 1 cmc. tous les 4 ou 5 ans.

Nous n'envisageons que la vaccination chez l'adulte, quant à celle de l'enfant, on admettra la même technique, tout en utilisant des doses du même vaccin proportionnelles à son âge. Nous proposons les quantités suivantes :

	6 à 12 ans	12 à 17 ans	Après 17 ans
1 ^{re} injection.....	2/10 cmc.	1/2 cmc.	comme pour
2 ^e injection.....	5/10 cmc.	3/4 cmc.	l'adulte.
3 ^e injection.....	8/10 cmc.	1 cmc.	

Et, chez chaque enfant ainsi vacciné une première fois, pratiquer des revaccinations comme chez l'adulte tous les 4 ou 5 ans, en utilisant la même dose de vaccin que pour ces derniers, c'est-à-dire 1 cmc. (1).

1. Il est évident qu'on devra tenir compte des *contre-indications*. Nous croyons utile de les rappeler. Elles sont en réalité exceptionnelles :

Certaines ne font que différer la vaccination: maladies aiguës, angine, bronchites, fièvres éruptives, rhumatismes, blennorragie en activité.

Quant aux contre-indications permanentes on a exagéré nettement leur importance : *l'âge* : de 6 à 70 ans, on peut vacciner sans dommage. *Maladies organiques graves* (Wright) : tuberculose ouverte, emphysème pulmonaire avec dilatation cardiaque, lésions cardio-artérielles non compensées, encore faut-il tenir compte avant tout de la valeur fonctionnelle du rein et surtout de la présence ou de l'absence d'azotémie (ne jamais vacciner les rénaux ayant plus de 0,50 d'urée sanguine par litre ni ceux qui ont eu une poussée récente de néphrite, d'hématurie ou dont l'albuminurie dépasse 1 gr.

Mais, nous pourrions nous heurter, même pour la première vaccination aux craintes et résistances maternelles quant au nombre d'injections que la médecine moderne impose à leurs enfants dans un but de prémunition contre les maladies contagieuses (diphtérie, typhoïde). Il serait relativement aisé de résoudre le problème en adoptant le principe des vaccinations associées (Ramon, Zoeller, Martin, Loiseau et Laffaille) basé sur la loi qui a présidé à la vaccination antityphoïdique mixte (éberth + para A + para B).

Les vaccinations associées.

C'est en 1897, au Congrès de Montpellier, que Vidal a démontré que divers anticorps spécifiques peuvent, sans se contrarier, se développer chez un même individu ou bien successivement, ou bien simultanément. Il posait ainsi le principe des vaccinations polymicrobiennes, d'où est née la vaccination mixte T. A. B.

Cette notion devait permettre pendant la dernière guerre d'Orient devant la nécessité de procéder rapidement à la vaccination des soldats qui y étaient envoyés, une tentative de vaccination associée anti T. A. B. et anticholérique. Elle fournit d'excellents résultats.

Ramon et Zoeller ont songé alors à l'utiliser dans la prévention de certaines maladies contagieuses courantes en France, la fièvre typhoïde et la diphtérie plus particulièrement.

C'est l'anatoxine tétanique d'abord, puis l'anatoxine diphtérique qui ont servi à ces recherches.

L'anatoxine est une toxine formolée et chauffée qui a perdu son pouvoir toxique, mais qui conserve son pouvoir antigène et partant engendre l'immunité. Elle est utilisée chaque jour maintenant contre

la diphtérie en trois injections sous-cutanées de 0,5 cmc., 1 cmc., et 1 cmc. 5 pratiquées à 2 ou 3 semaines d'intervalle. Elle n'a jamais donné lieu à des accidents graves. Elle s'accompagne exceptionnellement d'une réaction fébrile légère chez l'enfant, plus forte et plus fréquente chez l'adulte que l'on se voit forcé de vacciner (réaction de Shick positive). De toutes façons, l'anatoxine confère une immunité de longue durée, facilement contrôlable pratiquement (réaction de Shick).

Le mélange anatoxine diphtérique + vaccin T. A. B. a donné d'excellents résultats à Ramon et Zoeller qui l'utilisèrent dans la vaccination de jeunes soldats. Ces auteurs ont démontré que toutes les fois qu'on employait la vaccination associée, la valeur antigène de chacun des éléments était parfaitement conservée et que, phénomène important dans la pratique, les réactions consécutives à l'infection demeuraient tolérables malgré l'addition de deux groupes de réactions vaccinales.

D'autre part, un mélange T. A. B. + anatoxine tétanique, injecté à certains sujets a provoqué l'apparition dans leur sérum, d'antitoxines spécifiques pouvant neutraliser 20 à 30 doses mortelles pour le cobaye ; résultat identique à celui que l'on obtiendrait en injectant de l'anatoxine tétanique seule.

Avec un mélange T. A. B. + anatoxine diphtérique Ramon et Zoeller ont constaté de même l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum et la disparition de la réaction de Shick chez les sujets

ayant présenté auparavant une réaction de Shick positive.

Parallèlement, MM. Martin, Loiseau et Laffaille en 1926 et 1927 vaccinant des élèves d'une importante école d'infirmières de Paris utilisèrent le mélange anatoxine diphtérique + T. A. B. et ils ont conclu après contrôle (réaction de Shick et recherche des taux d'agglutination) que ce mode de vaccination était aussi efficace que la méthode des vaccinations successives.

Ne se contentant pas de ces résultats immédiats ces auteurs ont suivi certaines de ces élèves. Après plus de 16 mois leur réaction de Shick était négative et leur sérum agglutinait :

Le bacille d'Eberth au 1/250,

Le paratyphoïde B au 1/250,

Le paratyphoïde A au 1/200.

Ils établissaient ainsi que l'immunité conférée par les vaccinations associées était solide. Aussi, conçoit-on qu'ils aient songé à l'étendre tout au moins aux individus ou collectivités exposés à contracter la fièvre typhoïde et la diphtérie : médecins, étudiants, infirmiers et infirmières des hôpitaux, jeunes soldats incorporés. Naturellement, on ne pratiquera la vaccination associée qu'aux individus n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde et présentant un Shick positif ne devant bénéficier d'aucune vaccination ou de l'une d'elles seulement : toutes réserves faites quant aux contre-indications.

D'après MM. Louis Martin, Loiseau et Laffaille cette vaccination associée doit être pratiquée en trois fois à 15 jours d'intervalle.

1 ^{re} injection.....	1 cmc.	} d'un mélange à parties égales de T. A. B. et anatoxine diphthérique.
2 ^e —	2 cmc.	
3 ^e —	3 cmc.	

Ces auteurs conseillent en outre, à chaque fois qu'il sera possible, de pratiquer une réaction de Shick de contrôle dans le mois qui suivra.

Ainsi, on prémunira au moins certaines collectivités contre deux des plus redoutables affections qui soient encore, tout en faisant bénéficier d'une méthode qui constitue nous semble-t-il un véritable progrès dans la prophylaxie de la fièvre typhoïde et de la diphtérie.

Conclusions

Les moyens de prophylaxie générale employés contre la typhoïde ont donné d'excellents résultats. La stérilisation de l'eau en particulier, mais, la vaccination demeure le seul moyen vraiment commode et efficace de se prémunir contre cette redoutable affection.

La durée de l'immunité vaccinale est généralement assez longue, au moins quatre ans.

La morbidité de la fièvre typhoïde a considérablement diminué chez l'homme depuis la guerre du fait de la vaccination obligatoire aux armées.

Il serait donc nécessaire :

a) De généraliser la vaccination antityphoïdique non seulement à tous les adultes, mais aussi aux enfants d'au moins 6 ans ;

b) D'entretenir l'immunité conférée par des revaccinations tous les 4 ou 5 ans.

A cet effet, il conviendrait d'adopter la technique suivante :

Vaccination : *Adultes* : 3 injections à 2 semaines d'intervalle.

1^{re} $3\frac{3}{4}$ cmc. de T. A. B. de l'Institut Pasteur.

2^e 1 cmc. — —

3^e 1 cmc. $1\frac{1}{4}$ — —

<i>Enfants :</i>	6 à 12 ans	12 à 17 ans	17 à 20 ans.
1 ^{re} injection.	2/10 cmc.	1/2 cmc.	comme pour l'adulte.
2 ^e —	5/10 cmc.	3/4 cmc.	—
3 ^e —	8/10 cmc.	1 cmc.	—

Pour éviter un trop grand nombre d'injections aux patients, surtout aux enfants, du fait de l'extension des vaccinations antityphoïdique et antidiphtérique il conviendrait de répandre la pratique des vaccinations associées, dont l'efficacité a été contrôlée et dont les réactions ne sont pas plus vives que dans les vaccinations successives.

Elles doivent être faites en 3 fois à 15 jours d'intervalle :

1 ^{re} injection.....	1 cmc.	} d'un mélange à parties égales de T. A. B. et anatoxine diphtérique.
2 ^e —	2 cmc.	
3 ^e —	3 cmc.	

Vu : le Président de la thèse,
L. TANON.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

Bibliographie.

- Roux (E.) et Chamberland.* — L'immunité contre la septicémie conférée par des substances solubles (Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1887).
- Chantemesse (A.) et Widal.* — De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoïde, conférée par des substances solubles (Annales de l'Institut Pasteur, 1888).
- Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique (Annales de l'Institut Pasteur, 1892).
- Widal (F.).* — Les associations microbiennes dans l'organisme (Congrès de Montpellier, 1892, chap. 7).
- Bordet (J.).* — Leucocytes et sérum chez les vaccinés (Annales de l'Institut Pasteur, 1895).
- Widal (F.).* — Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 26 juin 1896).
- Widal (F.) et Sicard.* — Etude sur le séro-diagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques (Annales de l'Institut Pasteur, mai 1897).
- Salimbeni (A.-T.).* — Sur l'agglutination (Annales de l'Institut Pasteur, 1897).
- Vincent (H.).* — Vaccination antityphique (Bulletin de l'Académie de Médecine, 27 octobre 1909, 11 janvier 1910, 24 janvier 1911).

Widal (F.). — Vaccinations antityphoïdique et antiparatyphoïdique mixtes, doubles et triples (Bulletin de l'Académie de Médecine, 24 août 1915).

Widal et Salimbeni (A.-T.). — Réduction du nombre des injections employées pour la vaccination mixte antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B (Presse médicale, 4 janvier 1917).

— A propos de la vaccination mixte antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B par une seule injection (Presse médicale, 10 août 1917).

Darré (H.), Loiseau (G.) et Laffaille (A.). — De l'immunisation antidiphthérique par l'anatoxine diphthérique (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 22 mai 1924).

— Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. XLIX, n° 13, 1925).

Hour (D.). — Contribution à l'étude de la vaccination antidiphthérique par l'anatoxine. Thèse de Paris, 1925.

Lereboullet et Marie (P.-L.). — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphtérie (Bull. de la Soc. médicale des Hôpit. de Paris, t. XLV, p. 460, 1921).

Lereboullet et Jouannon. — Immunisation antidiphthérique de l'enfant par l'anatoxine diphtérique : allergie et réaction locale (Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 24 juillet 1924).

Lereboullet, Boulanger, Pillet et Gournay. — Les résultats de la vaccination antidiphthérique par l'anatoxine de Ramon (Bull. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris, 30 avril 1926).

Martin (Louis). — Sur l'immunisation antidiphthérique avec l'anatoxine (Bull. Académie de Médecine, 29 avril 1924, t. XCI, n° 18).

Martin (Louis), Loiseau (G.), Laffaille (A.). — Essai d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris, t. XLIX, n° 21).

- Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventori-
ums ou sanatori-ums contaminés (Bull. Soc. Méd.
Hôp. de Paris, t. L, n° 17, 14 mai 1925).

Ramon. — Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique,
pouvoir flocculant et propriétés immunisantes
(Annales de l'Inst. Pasteur, janvier 1924, p. 4).

- Les anatoxines (Paris médical, 6 déc. 1924).

Zoeller et Ramon. — Les vaccinations par « vaccins asso-
ciés » (Paris médical, 5 juin 1926).

Renault (J.) et Lévy (P. P.). — La vaccination antidiphté-
rique (Annales de Médecine, octobre 1924).

Annuaire statistique de la Ville de Paris, 1910-1930.

Roubinovitch, Loiseau, Laffaille. — Immunisation anti-
diphtérique chez l'enfant par l'anatoxine diphté-
rique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 29 mai
1924).

- Sur la durée de l'immunité active après vaccina-
tion antidiphtérique de l'anatoxine (Bull. Soc. Méd.
des Hôp. de Paris, t. L, n° 17, 14 mai 1926).

Zoeller. — La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez
l'adulte (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 15 mai
1924).

Achard. — Sur les vaccinations et revaccinations anti-
typhoïdiques. A propos d'une petite épidémie de
fièvre paratyphoïde (Progrès médical, 23 avril
1927, n° 17).

- L'immunité vaccinale dans les maladies typhoïdes
(Acad. de Médecine, 26 déc. 1928).

Widal, Lemièrre et Abrami. — Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde (volume III, p. 218, du Nouveau Traité de Médecine de Royer, Widal et Teissier, 1927).

Vincent (H.). — Sur la vaccination mixte anti-typho-paratyphique, par les vaccins stérilisés ; son emploi de 1910 à 1914 (Bull. Acad. de Médecine, 28 janvier 1930).

— Sur la vaccination mixte anti-typho-paratyphique. Résultats de son emploi de 1910 à 1914 (Bull. Acad. de Médecine, t. CIII du 3 février 1930, p. 145).